



O QUE O CARDIOLOGISTA DEVE SABER SOBRE DIABETES: INVESTIR NO CAPITAL VASCULAR

O doente diabético com doença coronária crónica. Como revascularizar?

João Morais

Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Leiria Pombal, Leiria, Portugal

PALAVRAS-CHAVE

Diabetes mellitus;
Doença coronária
crónica;
Revascularização
miocárdica

Resumo A doença diabética representa uma das mais importantes preocupações para todos quantos têm de abordar e tratar a doença coronária, aguda ou crónica. A presença da diabetes coloca problemas particulares relacionados com o agravamento do prognóstico que nestes doentes se verifica, bem como as dificuldades inerentes à terapêutica, que nesta população levanta problemas especiais.

O lugar da revascularização miocárdica no tratamento da doença coronária crónica tem sido matéria de controvérsia, muito por culpa de alguns estudos clínicos que falharam na demonstração da sua superioridade.

Após o estudo BARI-2D a cirurgia de *bypass* aorto-coronário ganhou alguma vantagem sobre a angioplastia coronária, em doentes diabéticos com doença multivasos, vantagem esta que veio a ser recentemente consolidada no estudo FREEDOM, no qual se demonstra uma significativa redução de eventos ao fim de cinco anos.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Diabetes mellitus;
Chronic ischemic
heart disease;
Myocardial
revascularization

Patient with diabetes and chronic ischemic heart disease. Myocardial revascularization, how to do it?

Abstract Diabetes is one of the reasons for major concerns when managing patients with acute or chronic ischemic heart disease. The presence of diabetes poses specific issues with respect to outcome and treatment options, leading to worse prognosis.

The role of myocardial revascularization in the management of chronic ischemic heart disease is a matter of debate, largely due to some clinical studies that failed to demonstrate its superiority.

Following the BARI-2D trial, coronary artery bypass surgery has gained some advantage over coronary angioplasty in diabetic patients with multivessel disease. This advantage was recently consolidated in the FREEDOM trial, which showed significantly better outcomes at five year follow up.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

A doença coronária do diabético

A doença coronária e o enfarte do miocárdio em particular, representam o calcanhar de Aquiles do doente diabético. Com ou sem sintomas, a doença macrovascular é determinante no prognóstico da diabetes e a doença cardíaca isquémica é a principal causa de morte, com taxas duas a três vezes superiores quando comparadas com os não diabéticos^{1,2}.

Desde o histórico estudo UKPDS que é conhecido o papel positivo do controlo da glicemia sobre a doença microvascular, mas a redução da mortalidade, do acidente vascular cerebral e do enfarte do miocárdio não fatal, apenas se alcançam de forma substancial quando os valores de cLDL se reduzem para valores tão baixos quanto os 70 mg/dl. Numa meta análise publicada em 2009, Ray et al³ reuniram a informação de cinco estudos clássicos, englobando 33 040 doentes, os quais foram aleatorizados para uma estratégia agressiva de controlo glicémico ou para uma estratégia mais conservadora. O controlo glicémico intensivo reduziu de forma modesta os episódios de enfarte do miocárdio em 17% (OR: 0,83; IC 95%, 0,75-0,93), mas não teve qualquer efeito na ocorrência de acidente vascular cerebral (OR: 0,93; IC 95%, 0,81-1,06), ou na mortalidade total (OR: 1,02; IC 95%, 0,87-1,17).

Pelo contrário, os estudos em diabéticos, tendo como alvo terapêutico os valores de cLDL, produziram um efeito clínico mais relevante. O advento das estatinas e a percepção do seu impacto nestes doentes, contribuíram de forma importante para a melhoria desse prognóstico. Como exemplo, o estudo CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*)⁴ foi realizado em doentes diabéticos tipo 2, os quais foram aleatorizados para 10 mg de atorvastatina ou para placebo. Neste estudo, uma redução de 40% no cLDL, levou a uma redução do 37% de eventos cardiovasculares principais ($p = 0,001$), nos quais se inclui uma redução significativa de 36% de síndrome coronária aguda, 48% de acidente vascular cerebral e uma redução marginal de 27% na taxa de mortalidade ($p = 0,059$). Ressalve-

-se que o estudo foi encerrado dois anos antes do previsto, por inequívoca eficácia do fármaco hipolipidemiante.

A abordagem terapêutica do diabético deve ter ainda em conta as características da doença coronária nestes doentes, habitualmente mais extensa e mais complexa. Mesmo em diabéticos jovens, com idades entre os 40 e os 44 anos e sem doença coronária conhecida, a carga de cálcio determinada através de estudo tomográfico é semelhante aos indivíduos de grupos etários superiores a 70 anos⁵.

Recentemente, Araújo Gonçalves et al⁶ num estudo de tomografia computadorizada realizado em 581 doentes estáveis, mostraram como a diabetes é factor independente para doença coronária, com índices de doença aterosclerótica mais avançada, com maior prevalência de placas e com uma distribuição geográfica mais distal.

A maior gravidade da doença aterosclerótica foi ainda demonstrada numa população de doentes em que o acidente coronário agudo foi o primeiro evento, estudados por angiografia convencional e por técnica de tomografia de coerência óptica e deste modo abordando a doença quer do ponto de vista anatómico, quer do ponto de vista das características das próprias placas⁷.

Independentemente da estratégia terapêutica escolhida, a mortalidade do doente diabético é sistematicamente maior⁸ o que se justifica tendo em conta algumas características que distinguem a doença coronária do diabético (Tabela 1). Entre as situações responsáveis do agravamento prognóstico em diabéticos a síndrome coronária aguda ocupa o papel de maior relevo, especialmente quando em presença do triângulo diabetes, síndrome coronária aguda e disfunção ventricular⁹.

O impacto da revascularização no doente diabético

A história da revascularização miocárdica em geral e não só no doente diabético, é marcada por alguns factos que influenciam

Tabela 1 Características que contribuem para o agravamento do prognóstico em doentes diabéticos com doença coronária

Disfunção metabólica	Disfunção endotelial
Hiperglicemia	↓ óxido nítrico
Resistência à insulina	↑ endotelina-1
Disfunção lipídica	↑ angiotensina II
Excesso de ácidos gordos	↑ factor tecidual
Stress oxidativo aumentado	↑ PAI-1
	↓ prostaciclina
Anatomia complexa	Resposta à terapêutica
Mais vasos lesados	Aumento da reactividade plaquetar
Vasos finos	Fármacos clássicos menos eficazes
Distribuição mais difusa das lesões	
Placas ulceradas mais frequente	
Aumento de pró-coagulantes	Redução dos anticoagulantes
↑ fibrinogénio	↓ antitrombina III
↑ actividade da trombina	↓ proteína C
↑ actividade do F von Willebrand	↓ sulfação da heparina endógena
↑ actividade do factor VII	

PAI-1: inibidor do activador do plasminogénio tipo 1.

Tabela 2 Estimativa de Kaplan-Meier para a ocorrência de novos eventos nos cinco anos de seguimento, no estudo BARI-2D

Variável	Morte global			Eventos <i>major</i>		
	Revascularização	Terapêutica médica	p	Revascularização	Terapêutica médica	p
Todos						
ADO (%)	11,2	12,3	0,81	20,3	24,1	0,29
Insulina (%)	12,2	12	0,85	25,2	24,1	0,63
Estrato ICP						
ADO	10,2	10,1	0,67	21,1	20,4	0,36
ICP	11,4	10,3	0,56	24,9	21,7	0,28
Estrato cirurgia						
ADO	13,4	17,1	0,34	18,7	32	0,002
Insulina	13,9	15,5	0,67	26	29	0,58

ADO: antidiabéticos orais; ICP: intervenção coronária percutânea.

Nesta série de doentes a revascularização miocárdica não mostrou ser superior à terapêutica médica.

Adaptado: The BARI 2D Study Group¹⁷.

hoje as nossas decisões. A revascularização mecânica assumiu nos últimos anos um papel de grande relevo, relegando a cirurgia de *bypass* aorto-coronário para um espaço de menores dimensões. O aparecimento das próteses endo-coronárias diluidoras de fármacos e em particular as gerações mais recentes, representa o maior avanço neste domínio. As propriedades dos novos dispositivos permitiram resolver de forma clara o grande problema da re-estenose, vantagem que se estendeu também aos doentes diabéticos¹⁰ incluindo igualmente os doentes tratados no contexto do enfarte agudo do miocárdio, nos quais a carga trombótica é mais marcada¹¹.

Uma meta-análise de 42 estudos clínicos¹², envolvendo 22 844 doentes, confirma a superioridade dos novos dispositivos quando comparados com as gerações iniciais.

Um problema igualmente importante é a relação da diabetes *mellitus* com as plaquetas e com a função plaquetar e consequentemente com os agentes antiplaquetares. Uma conhecida hiper-reactividade plaquetar nos doentes com diabetes contribui para o estado pró-trombótico característico desta situação e para a consequente modificação da farmacodinâmica dos agentes antiplaquetares clássicos, contribuindo para uma menor eficácia desta terapêutica¹³.

A superior eficácia dos novos inibidores dos receptores P₂Y₁₂, ticagrelor e prasugrel, coloca na ordem do dia a escolha do melhor fármaco para estes doentes, assumindo que o clopidogrel será o menos adequado, pelo menos nas situações agudas, domínio no qual os novos fármacos foram intensamente estudados e a sua superioridade documentada¹⁴⁻¹⁶.

Revascularizar ou não revascularizar, eis a questão

Contudo, a grande questão que nos últimos anos se tem colocado é saber se vale ou não a pena revascularizar os doentes diabéticos e qual o contributo que a investigação tem dado neste domínio.

A primeira grande tentativa para dar resposta a esta questão chama-se BARI-2D¹⁷. Neste estudo clássico, 2368 doentes

portadores de diabetes tipo 2 e doença coronária documentada, sem doença do tronco comum da coronária esquerda e sem indicação para revascularização urgente, foram estratificados de acordo com a referência do médico responsável (angioplastia ou cirurgia) e em cada estrato foram aleatorizados para revascularização ou terapêutica médica otimizada. Uma segunda aleatorização foi feita tendo em conta a terapêutica antidiabética (insulina ou antidiabéticos orais), tema fora do âmbito do presente trabalho. Os alvos da terapêutica médica foram: hemoglobina glicada < 7,0%; cLDL < 100 mg/dl; pressão arterial < 130/80 mmHg). Com este desenho o estudo não foi planeado para comparar angioplastia *versus* cirurgia, mas sim revascularização *versus* não revascularização.

Ao fim de cinco anos a taxa de sobrevivência foi semelhante nos dois grupos (88,3% no grupo da revascularização; 87,8% no grupo da terapêutica médica; p = 0,97), o mesmo se passando nas duas estratégias farmacológicas (87,9% no grupo da insulina; 88,2% no grupo dos antidiabéticos orais; p = 0,89) (Tabela 2).

Como se pode ver a única comparação positiva encontra-se na taxa de eventos *major* (morte, enfarte e AVC não fatais) nos doentes sujeitos a cirurgia e antidiabéticos orais (18,7% no grupo revascularização; 32,0% no grupo médico; p = 0,002). Uma sub-análise deste estudo, analisando isoladamente o estrato de doentes referenciados para cirurgia, viria a concluir que nos doentes diabéticos, com doença coronária extensa, a revascularização miocárdica cirúrgica surge como a melhor estratégia para reduzir a ocorrência de enfarte do miocárdio (10,0 *versus* 17,6%; p = 0,003)¹⁸. Este resultado deixou em aberto o lugar da cirurgia nestes doentes e até que ponto a cirurgia pode ser o método de eleição nesta população.

Assim, numa análise rigorosa do estudo BARI-2D o papel genérico da revascularização em diabéticos ficou comprometido, sem contudo encerrar o tema, deixando novas questões em aberto.

O estudo COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*)¹⁹ viria a confirmar os resultados do BARI-2D numa análise de uma sub-população de doentes com síndrome metabólica e diabetes. A presença de síndrome metabólica e/ou diabetes aumenta o

Tabela 3 Estimativa de Kaplan-Meier descrevendo a ocorrência dos desfechos clínicos considerados, 2 e 5 anos após inclusão no estudo FREEDOM

	2 anos após		5 anos após		Com eventos		p
	Angioplastia	Cirurgia	Angioplastia	Cirurgia	Angioplastia	Cirurgia	
Composto	121 (13,0)	108 (11,9)	200 (26,6)	146 (18,7)	205	147	0,005
Morte global	62 (6,7)	57 (6,3)	114(16,3)	83 (10,9)	118	86	0,049
EAM	62 (6,7)	42 (4,7)	98 (13,9)	48 (6,0)	99	48	< 0,001
AVC	14 (1,5)	24 (2,7)	20 (2,4)	37 (5,2)	22	37	0,03
Morte CV	9 (0,9)	12 (1,3)	73 (10,9)	52 (6,8)	75	33	0,12

AVC: acidente vascular cerebral; CV: cardiovascular; EAM: enfarte agudo do miocárdio.

Os resultados evidenciam, ao fim de cinco anos de seguimento, vantagem da cirurgia na redução significativa da mortalidade global, bem como de enfarte e AVC não fatais.

Adaptado: Farkouh et al, 2012²⁰.

risco de morte ou de enfarte do miocárdio, mas a indicação para angioplastia coronária uma vez mais não afectou a incidência daqueles eventos.

Recentemente um novo estudo, contemporâneo, incorporando as mais recentes tecnologias, procurou investigar novamente o mérito relativo da angioplastia e da cirurgia em doentes diabéticos. Trata-se do estudo FREEDOM (*Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease*)²⁰ no qual 1900 doentes foram aleatorizados para intervenção coronária realizada com *stents* fármaco-activos ou para cirurgia de revascularização. A grande maioria dos doentes apresentava doença de três vasos (83%). Os doentes foram seguidos em média durante 3,8 anos (mínimo de dois anos) e o *endpoint* primário visou um composto de morte, acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio não fatais. A ocorrência do *endpoint* primário foi superior no grupo da angioplastia coronária (ao fim de cinco anos, 26,6 *versus* 18,7%; $p = 0,05$). O benefício da cirurgia de revascularização centra-se numa clara redução da incidência de enfarte do miocárdio ($p < 0,001$), mas também de morte ($p = 0,049$), sendo a ocorrência de acidente vascular cerebral superior no grupo cirúrgico ($p = 0,03$) (Tabela 3).

Em conclusão, a revascularização miocárdica parece ser vantajosa em doentes diabéticos com doença coronária mais extensa, reduzindo de forma significativa a ocorrência de enfarte do miocárdio e marginalmente a mortalidade. A análise comparativa das técnicas de revascularização favorece de uma forma clara a cirurgia, na doença multivasos.

A vantagem da cirurgia nestes doentes encontra explicação no facto de as técnicas por balão apresentarem piores resultados quando comparados com os doentes não diabéticos, com taxas de re-estenose superior e maior necessidade de nova revascularização sobre os vasos tratados²¹.

Um tema menos estudado é o papel da revascularização cirúrgica com recurso a dupla artéria mamária para a realização de enxertos arteriais, *versus* a intervenção convencional com utilização de apenas um destes condutos. Sem estudos aleatorizados que esclareçam este problema, uma meta-análise de sete estudos envolvendo 15 962 doentes (4693 com uso de dupla mamária e os restantes com uma só mamária) mostra o benefício da dupla artéria numa melhor sobrevida (HR: 0,81; IC 95%, 0,70-0,94)²².

Conclusão

A doença coronária no doente diabético tem características particulares, condicionando um prognóstico agravado nestes doentes. Entre estas características destaca-se um substrato aterogénico mais intenso, uma anatomia coronária mais desfavorável e um estado pró-trombótico facilitador do evento agudo.

O prognóstico desta doença é modificado através de uma intervenção terapêutica múltipla, na qual as estatinas desempenham papel crucial, a par de um controlo metabólico adequado.

Nos doentes com doença mais extensa, em particular quando estão envolvidos os vasos coronários principais, a revascularização oferece algumas vantagens, as quais são amplificadas nos doentes tratados com cirurgia, em detrimento da angioplastia.

Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Dale AC, Midthjell K, Nilsen TI, et al. Glycaemic control in newly diagnosed diabetes patients and mortality from ischaemic heart disease: 20-year follow-up of the HUNT Study in Norway. *Eur Heart J*. 2009;30:1372-7.
2. Laakso M. Hyperglycaemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999;48:937-42.
3. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;23:1765-72.
4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al; on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
5. Hoff JA, Quinn L, Sevrakov A, et al. The prevalence of coronary artery calcium among diabetic individuals without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1008-12.

6. De Araújo Gonçalves P, Garcia-Garcia HM, Carvalho MS, et al. Diabetes as an independent predictor of high atherosclerotic burden assessed by coronary computed tomography angiography: the coronary artery disease equivalent revisited. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012; doi:10.1007/s10554-012-0168-4.
7. Niccoli G, Giubilato S, Di Vito L, et al. Severity of coronary atherosclerosis in patients with a first acute coronary event: a diabetes paradox. *Eur Heart J*. 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs393.
8. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1190-7.
9. Morais J. Diabetes mellitus, disfunção ventricular e síndrome coronária aguda, um triângulo explosivo. *Rev Port Cardiol*. 2011;30:277-81.
10. Kedhi E, Gomes ME, Lagerqvist B, et al. Clinical impact of second-generation everolimus-eluting stent compared with first-generation drug-eluting stents in diabetes mellitus patients: insights from a nationwide coronary intervention register. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:1141-9.
11. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, et al. for the DESERT cooperation. impact of diabetes on long-term outcome after primary angioplasty: Insights from the DESERT cooperation. *Diabetes Care*. 2012; doi:10.2337/dc12-1507.
12. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ*. 2012; doi: 10.1136/bmj.e5170.
13. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Challenges and perspectives of antiplatelet therapy in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. *Curr Pharm Des*. 2012;18:5273-93.
14. Saucedo JF. Antiplatelet therapy for patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome. *Prim Care Diabetes*. 2012;6:167-77.
15. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al; for PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010;31:3006-16.
16. Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF, et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes Mellitus (OPTIMUS)-3 Trial. *Eur Heart J*. 2011;32:838-46.
17. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-15.
18. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, et al; and the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease. Impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation*. 2009;120:2529-40.
19. Maron DJ, Boden WE, Spertus JA, et al; for the COURAGE Trial Research Group. Impact of metabolic syndrome and diabetes on prognosis and outcomes with early percutaneous coronary intervention in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:131-7.
20. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al; for the FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012; doi:10.1056/NEJMoa1211585.
21. Elezi S, Kastrati A, Pache J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1866-73.
22. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet*. 2001;358:870-5.